



Espacenet

Bibliographic data: JP 2003522136

(T)

**USE OF GLUTAMATE AND/OR A GLUTAMATE PRECURSOR
FOR THE PREPARATION OF A NUTRITIONAL OR
PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR THE TREATMENT OR
PREVENTION OF HYPERPERMEABILITY OR UNDESIRE
PERMEABILITY OF THE INTESTINAL WALL**

Publication date: 2003-07-22

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification: international: A23L1/29; A23L1/305; A61K31/132; A61K31/195; A61K31/198; A61K31/702; A61K31/7052; A61K35/20; A61K35/74; A61K36/00; A61K36/899; A61K38/00; A61K38/17; A61P1/04; A61P17/02; A61P3/02; A61P31/04; A61P31/12; A61P37/06; A61P9/00; A61P9/10; (IPC1-7): A23L1/305; A61K31/132; A61K31/198; A61K31/702; A61K31/7052; A61K35/20; A61K35/74; A61K36/78; A61K38/00; A61K38/17; A61P1/04; A61P17/02; A61P3/02; A61P31/04; A61P31/12; A61P37/06; A61P9/00; A61P9/10
- European: A23L1/29F; A23L1/305A; A61K31/195; A61K31/198

Application number: JP20010557405T 20010208

Priority number(s): NL20001014380 20000214; WO2001NL00104 20010208

Also published as:

- WO 0158283 (A1)
- US 2006078596 (A1)
- US 2003138476 (A1)
- PT 1226488 (E)
- NL 1014380 (C2)
- *more*

Abstract not available for JP 2003522136 (T)

Abstract of corresponding document: WO 0158283 (A1)

The present invention relates to the use of glutamic acid for the preparation of a nutritional preparation that is intended for use for the treatment or prevention of excess or undesired permeability of the intestinal wall. In particular, according to the invention the glutamic acid is used in a nutritional preparation, such as a baby food or an enteral food. Examples of conditions where glutamic acid is used are: food allergy, intestinal drug allergy, sepsis, low blood flow through the intestines, ICU patients, surgical interventions, malnutrition or intestinal maturation of newborn babies.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-522136

(P2003-522136A)

(43) 公表日 平成15年7月22日 (2003.7.22)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 31/198		A 6 1 K 31/198	4 B 0 1 8
A 2 3 L 1/305		A 2 3 L 1/305	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/132		A 6 1 K 31/132	4 C 0 8 6
31/702		31/702	4 C 0 8 7
31/7052		31/7052	4 C 0 8 8
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 20 頁) 最終頁に続く			
(21) 出願番号	特願2001-557405(P2001-557405)	(71) 出願人	フリースランド・ブランド・ビー・ブイ オランダ国、エヌエル-8901 エムエー・ レーウワルデン、ビー・オー・ボックス 226
(86) (22) 出願日	平成13年2月8日 (2001.2.8)	(72) 発明者	バン・レーウベン、パウルス・アルイシウ ス・マリエ
(85) 翻訳文提出日	平成14年8月14日 (2002.8.14)		オランダ国、エヌエル-1187 ブイエヌ・ アムステルダム、シモン・カルミグゲル トラーン 1
(86) 国際出願番号	P C T / N L 0 1 / 0 0 1 0 4	(74) 代理人	弁理士 鈴江 武彦 (外 3 名)
(87) 国際公開番号	W O 0 1 / 0 5 8 2 8 3		
(87) 国際公開日	平成13年8月16日 (2001.8.16)		
(31) 優先権主張番号	1 0 1 4 3 8 0		
(32) 優先日	平成12年2月14日 (2000.2.14)		
(33) 優先権主張国	オランダ (NL)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腸壁の透過性亢進または望まれない透過性の治療または予防のための栄養学的または薬学的調製物の製造のためのグルタメートおよび/またはグルタメート前駆体の使用

(57) 【要約】

本発明は、腸壁の過剰または望まれない透過性の治療または予防のための使用が意図される栄養学的調製物の製造のためのグルタミン酸の使用に関する。特に、本発明に従うと、当該グルタミン酸は、栄養学的調製物、例えば、乳幼児用食物または経腸的食物において使用される。グルタミン酸が使用される状況の例は；食物アレルギー、経口薬アレルギー、敗血症、腸を通過する低血圧、I C U 患者、外科的介入、栄養不良または新生児の腸成熟である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 腸壁の透過性亢進または望まれない透過性の治療または予防のための栄養学的または薬学的調製物の製造のためのグルタメートおよび／またはグルタメート前駆体の使用。

【請求項2】 請求項1に記載の使用であって、前記栄養学的調製物が幼児用調合物または小児用食物である使用。

【請求項3】 請求項1または2の何れか1項に記載の使用であって、前記栄養学的調製物が経腸的食物または食物補助物である使用。

【請求項4】 請求項1から3の何れか1項に記載の使用であって、前記栄養学的調製物が、更に乳性蛋白質または加水分解された乳性蛋白質を含む使用。

【請求項5】 請求項1から4の何れか1項に記載の使用であって、前記栄養学的調製物が、更に植物性蛋白質またはその加水分解産物を含む使用。

【請求項6】 請求項1から5の何れか1項に記載の使用であって、前記加水分解産物がグルタメートの供給源として使用される使用。

【請求項7】 請求項1から6の何れか1項に記載の使用であって、前記グルタメート前駆体がグルタミン酸またはアルファークトグルタル酸である使用。

【請求項8】 請求項1から7の何れか1項に記載の使用であって、前記栄養学的調製物が、更にグルタミンまたはその等価物を含む使用。

【請求項9】 請求項8に記載の使用であって、前記遊離アミノ酸成分におけるグルタミン酸：グルタミンの重量比が、1：1よりも大きく、好ましくは5：1よりも大きく、より好ましくは25：1よりも大きい使用。

【請求項10】 請求項1から9の何れか1項に記載の使用であって、前記調製物が、更に1以上のポリアミン類、好ましくは、スペルミン、スペルミジンまたはプトレシン、および／または1以上のポリアミン前駆体、好ましくはオルニチンおよびアルギニンを含む使用。

【請求項11】 請求項1から10の何れか1項に記載の使用であって、前記栄養学的調製物が、栄養学的調製物の乾燥重量100g当たりに0.05～1.0g、好ましくは0.2～4gの遊離グルタメートを含む使用。

【請求項12】 請求項1から11の何れか1項に記載の使用であって、前

記栄養学的調製物が、更に、1以上のプレバイオティックス (prebiotics)、好ましくは蛋白質加水分解物類、ヌクレオチド類、ガラクトーオリゴサッカリド類、フルクトーオリゴサッカリド類、枝分かれしたオリゴサッカリド類およびシアリルオリゴサッカリド類 (sialyloligosaccharides) またはその等価物からなる群より選択されるプレバイオティックスを含む使用。

【請求項13】 請求項1から12の何れか1項に記載の使用であつて、前記栄養学的調製物が、凍結乾燥されたプロバイオティックス (probiotics)、好ましくは凍結乾燥された *Lactobacillus Reuteri* をグルタメートの供給源として含む使用。

【請求項14】 請求項1から13の何れか1項に記載の使用であつて、粘膜バリアの変質、腸機能障害または損傷、新生児の最適以下の腸壁成熟、栄養不足、最適以下の腸血流、アレルギー、敗血症、腸壁を介しての病原性細菌の転移、内毒素血症、ウイルス性の下痢、繰り返して泣く小児、運動過剰の小児、IC患者、手術後の患者または重度の熱傷の症例における使用。

【請求項15】 遊離グルタメートおよび／またはグルタメート前駆体、およびポリアミン類、好ましくはスベルミン、スベルミジンまたはブトレシン、および／または1以上のポリアミン前駆体類、好ましくはオルニチンおよびアルギニンを含む調製物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、腸壁の透過性増大に関連する状況の場合における使用に適切な栄養学的調製物の製造に関する。

【0002】

【従来の技術】

腸上皮は、栄養素を吸収し、微生物および望まれない高分子の通過を制限する選択的なバリアとして働く。このバリアの維持は、腸から血流への病原性微生物の遊走からホストを保護するために重要であると考えられている。腸の透過性の増大は腸粘膜の傍細胞輸送系に対する損傷と関連し、その結果として、エンドトキシン類および（病原性）細菌の転移が発生し得ると考えられている。腸粘膜に対する損傷の結果として、更に、高分子の吸収が可能になり、同時にアレルギー反応が引き起こされる。

【0003】

腸壁の透過性の増大は、腸粘膜バリアに対する損傷に関連する臨床的状態、例えば、内毒素血症、敗血症、多数の損傷、栄養不良、大手術の介入、非経口的栄養および熱傷において認められる。より大きな分子、例えば、蛋白質などに対する透過性の増大は新生児において見られるが、仮に食物産物に対してアレルギーがあれば健康な人においても生じる。

【0004】

グルタミンは、ホルボール12, 13-ジブチレートにより誘導される腸細胞の高分子透過性充進を低下し得ることが知られている（Kouznetsova et al. J. Parenteral Enteral Nutrition, 23(1999)136-139）。しかしながら、グルタミンの不都合な点は、室温で安定でない点であり、長い貯蔵寿命の（非冷蔵）食物を不安定にする点である。その上、グルタミンは可溶性が低い。

【0005】

グルタミンに代わり、ペプチドを基にした特定の産物、主に、ジ-およびトリペプチドが使用される。これらのペプチドは、しばしばグルタミンの豊富な植物

性蛋白質、例えば、特にコムギ蛋白質から調製され、その製造方法において、酵素変換に続いて、分別技術が、特定のペプチド分画を主分画として得るために使用される。その例は、JP05236909およびJP08157385に見ることができる。そのようなこれらのペプチドの製造は、高価であり複雑である。その上、コムギ蛋白質から得られた産物は、ツェリアキー患者 (celiac patients) など、患者によっては問題をはらみ得る。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

今回、適切な量のグルタメートおよび／またはグルタメート前駆体、好ましくは栄養学的調製物での投与により、腸壁の高すぎる透過性を効果的に治療または予防し得ることが明らかになった。

【0007】

【課題を解決するための手段】

従って、本発明は、添付した特許請求の範囲により詳細に記載される通り、グルタメートおよび／またはグルタメート前駆体を含む栄養学的または薬学的調製物、特に、その使用に関する。

【0008】

【発明の実施の形態】

当該技術分野の状況、例えば、US 5,366,723からは、グルタミン酸、アスパラギン酸およびシステインの組み合わせを、癌治療におけるプラチナ化合物の毒性を低下するために使用することが教示されている。普及される活性の1は、腸粘膜の再生である。しかしながら、腸粘膜の再生は、腸の透過性、特に、腸のインテグリティまたは腸粘膜を介した傍細胞輸送に関連する腸の透過性とは、異なる現象に関連する。

【0009】

ここで、栄養学的調製物は、（少なくとも）食物成分、例えば、蛋白質類、炭水化物類、脂肪類、ビタミン類、ミネラル類などを含む組成物であると理解される。好ましくは、当該組成物は、1以上の食物成分を含み、好ましくは全ての必要な食物成分を含む。従って、それは食物補助物または完全な食物若しくは食物

性薬剤（「ニュートラシューティカム(neutraceuticum)」）であり得る。

【0010】

本発明の栄養学的調製物は、乳児用調合物若しくは小児用食物または経腸的（機能性／臨床性／問題解決性）食物であり得る。

【0011】

また、腸機能（透過性）において有益な高値を有することが知られた物質が添加されてもよい。特に1以上のポリアミン類、例えば、スperlミン、スperlマジン（spermadine）若しくはプトレシンなど、または1以上のポリアミン前駆体類、特にオルニチンおよびアルギニンが使用され得る。そのようなポリアミン類は、例えば、ドールートら（Dorhout et al., Br. J. Nutrition, 1997, 639-654 および1999年6月29日から7月2日にグラスゴーにおいて開催されたセミナーの報告書、Proceedings of the Nutrition Society, Vol.59(Issue 1), 2000, 81-86 に公表された）の文献に記載されている。ポリアミン類またはその前駆体類は、例えば、出産後の腸成熟、高分子に対する腸の透過性（アレルギー）、細菌の転移などにおいて有益に寄与し得る。

【0012】

当該調製物は、当該栄養学的調製物の（乾燥重量）100g当たりに、好ましくは0.05から10g、より好ましくは0.2から4gの遊離グルタメートを含む。当該ポリアミン類は、好ましくは、当該栄養学的調製物の（乾燥重量）100g当たりに1から10mgの量で存在する。

【0013】

当該グルタメートは、好ましくは、蛋白質類またはペプチド類、例えば、乳性または植物性蛋白質類などと共に栄養学的調製物に組み込まれる。当該栄養学的調製物は、特に乳性蛋白質類またはそこから得られる加水分解物類を含む。乳性蛋白質類は、カゼイン、乳清蛋白質類およびラクトフェリンを含む。

【0014】

炭水化物類は、消化され得る炭水化物類、例えば、グルコース、ラクトース、マルトースおよびサッカロースなど、並びに消化され得るオリゴサッカリド類およびポリサッカリド類、例えば、マルトデキストリン類、アミロペクチン類およ

びデンプンなど、並びに非消化性の炭水化物類（食物繊維類）、例えば、ガラクトーオリゴサッカリド類またはフルクトーオリゴサッカリド類（イヌリン）、植物性および動物性並びに微生物性ゴム類、例えば、イナゴマメ粉末およびアラビアゴムなどであると理解される。脂肪は、植物性および動物性脂肪類、中程度の長さの鎖（ C_8-C_{12} ）（MCT）を有する脂肪類、不飽和の長い鎖（例えば、γ-リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸およびドコサヘキサエン酸など）を有する脂肪類を含む。

【0015】

本発明に従う当該栄養学的調製物は、また、グルタミンまたはその等価物を含み得る。グルタミン等価物類は、当業者に公知である。これらの例は、上述のジペプチド類およびトリペプチド類である。当該栄養学的調製物が乳児または幼児用の食物である場合、遊離アミノ酸類からのグルタミン酸：グルタメートの重量比は、1：1よりも大きく、好ましくは5：1よりも大きく、より好ましくは25：1よりも大きい。

【0016】

ここで、グルタメート前駆体は、グルタミン酸またはアルファークトグルタル酸、生化学的先駆体を含むことを意味する。グルタメートは、生理学的に許容されるグルタメートの塩（例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウムまたはマグネシウム塩など）の形態にあってもよい。グルタメートの供給源として蛋白質加水分解物類が使用されてもよく、または、保護剤としてグルタメートを含む（乳酸）菌（プロバイオティックス）の凍結乾燥された培養物が使用されてもよい。そのような乳酸培養物の例は、バイオガイア（Biogaia）から入手可能な、ヒトミルク由来の *Lactobacillus Reuteri* などである。

【0017】

遊離グルタミン酸は、蛋白質またはペプチドに結合しておらず、および添加された、または蛋白質または加水分解された蛋白質（加水分解された蛋白質類は通常10-20%の遊離アミノ酸類を含む）の遊離アミノ酸分画に存在する、またはプロバイオティック乳酸培養物における保護剤として存在するグルタミン酸若しくはその塩であると理解される。

【0018】

本発明の当該調製物は、好ましくは、腸内細菌叢において有益な効果を有する適切なプレバイオティックスおよびプロバイオティックスと組み合わせられる。当該プレバイオティックスは、短鎖または長鎖のオリゴサッカリド類、特に、ガラクトーオリゴサッカリド類またはフルクトーオリゴサッカリド類、枝分かれしたオリゴサッカリド類、シアリルオリゴサッカリド、ヌクレオチド類、蛋白質加水分解物類、シアル酸の豊富なミルク産物類またはその誘導体類などを含む。

【0019】

本発明に従って製造されるべき当該栄養学的調製物は、腸壁の透過性亢進が関係する全ての状態の治療において使用され得る。これらの例は、食物アレルギー、内服薬に対するアレルギー、敗血症および類似の臨床的状态、腸壁を介した病原性細菌の転移、内毒素血症、ウイルス性の下痢、低腸血流、IC患者、外科的介入後または重度の熱傷を有する患者、腸管外栄養摂取および栄養不足である。また、新生児の腸成熟、小児における異常な泣きの減少または運動過剰（注意欠陥過活動性障害、ADHD）の治療の場合においても使用することが可能である。

【0020】

例1

腸上皮の高分子透過性は、傍細胞チャネルにおける細胞間のタイトジャンクションを介した通過により制御されている。これらのタイトジャンクションの開放は、種々の細胞間メディエーター、例えば、Ca²⁺、サイクリックAMP、G蛋白質およびプロテインキナーゼcなどに応答して上皮細胞により制御されている。ヒト腸細胞系HT-29CL.19Aは、インビトロにおけるこの傍細胞透過性を研究するために更に重要性が増大してきている。また、上述したJ. Parenteral Enteral Nutritionに掲載される文献を参照されたい。この文献は参照によりここに組み込まれる。

【0021】

本例では、コンフルエントになった単層のHT-29CL.19A細胞を透過性フィルター上に培養した。14-17日の後、当該細胞は、グルタミンを含まない培地で更に2日間成長させた。上部から基底側部への上皮を通過する透過性

は、エンザイムアッセイの補助物を用いてセイヨウサビバロオキシダーゼ (HRP) に関して測定した。ホルボール 12, 13-ジブチレート (PDB, Immol/1) を使用し、透過性を増加した。グルタミン、グルタメートおよび γ -グルタミルトランスフェラーゼインヒビターアシビシン (acivicin) の効果を調べた。全ての薬剤は、上部コンパートメントに添加した。

【0022】

150-279分の刺激の後、PDBは、HRP流動をコントロールに比較して3倍に増加したことが明らかになった ($P < 0.001$)。グルタミンは、この透過性亢進をかなりの程度で減少した。グルタメート (0.6 mmol/l) も同様の効果を有していた ($p < 0.001$)。アシビシンは、PDBにより誘導された透過性亢進におけるグルタミンによりもたらされた減少を阻害した。この効果は、グルタメートの存在においては生じなかった。

【0023】

この実験から、グルタメートはHT-29CL, 19A細胞における高分子透過性亢進を減少することが明らかになった。

【0024】

例2

未熟児のための完全な粉末のグルタミン酸含有のベビーフードを、乾燥物質100g粉末当たり以下の組成で製造した：

脱塩した乳清、固体	39.2 g
植物性脂肪類	26.4 g
ラクトース	17.9 g
スキムミルク、固体	13.4 g
グルコースシロップ	0.90 g
ダイズレシチン	0.16 g
グルタミン酸	0.5 g
L-アルギニン	0.05 g
タウリン	0.04 g
L-トリプトファン	0.02 g

スクレオチド類	0.03 g
微量ミネラル類およびビタミン類	1.4 g
カゼイン／乳清蛋白質の比	40／60
%粗蛋白質	10.8
%遊離グルタミン酸	0.5。

【0025】

約15%の固体を含む流体組成物を前記の粉末から調製できる、約175mlの流体組成物が、1日当たり乳児体重1kg当たり投与される。

【0026】

例3

0.7gのラクトースに変わって、0.7gのガラクトーオリゴサッカリド類を100gの粉末当りに組み入れたことを除いて、例2に記載の通りに食物を製造した。

【0027】

例4

アレルギーを有する小児のための完全な粉末のグルタミン酸含有のベビーフードを、乾燥物質100g粉末当たり以下の組成で製造した：

加水分解したカゼイン	13.5 g
植物性脂肪	27 g
グルコースシロップ	58.05 g
タウリン	0.04 g
Ｌ-カルニチン (carnitine)	0.01 g
微量ミネラル類およびビタミン類	1.4 g
%粗蛋白質	12
%遊離オルニチン	0.01
%遊離グルタミン酸	0.3。

【0028】

例5

0.25gのアルギニンと0.005gのスベルミンおよびスベルミジンとを

、0.255 gのグルコースシロップに変わって組み込んだことを除いて、例4に従って、食物を製造した。

【0029】

例6

100グラム当たり以下の組成を含む年少の子供のための粉末食物 (pulverent food) を製造し、過度な泣きを制限した：

乳性蛋白質	11 g
脂肪	27 g
ラクトース	56 g
スクレオチド類	0.03 g
グルタミン酸	0.45 g
ミネラル類、ビタミン類、プロバイオティック	3.02 g
水	2.5 g
乳清蛋白質：カゼイン；カゼイン加水分解物の比	40：30：30
L. Reuteri (Biogaia)	1×10^6
%遊離グルタミン酸	0.5。

【0030】

例7

100グラム当たり以下の組成を含む年長の子供のための多数の機能性を有する粉末食物 (pulverent food) を製造した：

乳性蛋白質	22.1 g
脂肪	18.4 g
ラクトース	39 g
サッカロース	10 g
アルファークトグルタレート	0.1 g
フルクトーオリゴサッカリド (イヌリン)	3 g
スクレオチド類	0.05 g
ミネラル類、ビタミン類、プロバイオティックス	4.85 g
水	2.5 g

L. Reuteri (Biogaia) 1×10^8

カゼイン／乳清蛋白質の比 75 : 25

ヤギミルク蛋白質（ヒトミルク様シアリルオリゴサッカリド類を含む）：乳性蛋白質の20%

%アルファラクトグルタレート 0.1

%遊離グルタミン酸 0.05

%遊離グルタミン酸等価物類 0.15。

【0031】

例8

以下の組成を含む、運動過剰症候群（ADHD）を有する小児のための粉末食物（pulverent food）を製造し、例7と比較した。乳性蛋白質分画におけるカゼイン／カゼイン加水分解物の比は40 : 60。

【0032】

当該製造物は、100gあたりに、

L. Reuteri (Biogaia) 1×10^8

%遊離グルタミン酸等価物類 0.45

を含む。

【0033】

例9

100gあたりに以下の組成を有する、カゼイナーとグルタミンの豊富な植物性加水分解蛋白質（30%グルタミン）を基礎にした問題解決型、流体、グルタミン酸含有の経腸的食物を製造した：

カゼイナー 5.2g

グルタミンを豊富に含む加水分解された蛋白質 1.0g

グルタミン酸 0.6g

アルギニン 0.2g

脂肪類 3.4g

炭水化物類 9.5g

ミネラル類およびビタミン類 0.4g

レクチン	0. 1 g
水	79. 6 g
%粗蛋白質	6. 3 g
%遊離アルギニン	0. 2 g
%グルタミン	0. 3 g
%遊離グルタミン酸	0. 6 g。

【手続補正書】

【提出日】平成14年10月21日（2002. 10. 21）

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 腸壁の透過性亢進または望まれない透過性の治療または予防のための栄養学的または薬学的調製物の製造のためのグルタメート、グルタミン酸および／またはアルファーケトグルタル酸の使用。

【請求項2】 請求項1に記載の使用であって、前記栄養学的調製物が幼児用調合物または小児用食物である使用。

【請求項3】 請求項1または2の何れか1項に記載の使用であって、前記栄養学的調製物が経腸的食物または食物補助物である使用。

【請求項4】 請求項1から3の何れか1項に記載の使用であって、前記栄養学的調製物が、更に乳性蛋白質または加水分解された乳性蛋白質を含む使用。

【請求項5】 請求項1から4の何れか1項に記載の使用であって、前記栄養学的調製物が、更に植物性蛋白質またはその加水分解産物を含む使用。

【請求項6】 請求項1から5の何れか1項に記載の使用であって、前記加水分解産物がグルタメートの供給源として使用される使用。

【請求項7】 腸のグルタメート活性の低下に罹患したヒトにおける腸壁の透過性亢進または望まれない透過性の治療または予防のため請求項1から6の何れか1項に記載の使用。

【請求項8】 請求項1から7の何れか1項に記載の使用であって、前記栄養学的調製物が、更にグルタミンまたはその等価物を含む使用。

【請求項9】 請求項8に記載の使用であって、前記遊離アミノ酸分画におけるグルタミン酸：グルタミンの重量比が、1：1よりも大きく、好ましくは5：1よりも大きく、より好ましくは25：1よりも大きい使用。

【請求項10】 請求項1から9の何れか1項に記載の使用であつて、前記調製物が、更に1以上のポリアミン類、好ましくは、スベルミン、スベルミジンまたはブトレシン、および／または1以上のポリアミン前駆体、好ましくはオルニチンおよびアルギニンを含む使用。

【請求項11】 請求項1から10の何れか1項に記載の使用であつて、前記栄養学的調製物が、栄養学的調製物の乾燥重量100g当たりに0.05〜10g、好ましくは0.2〜4gの遊離グルタメートを含む使用。

【請求項12】 請求項1から11の何れか1項に記載の使用であつて、前記栄養学的調製物が、更に、1以上のプレバイオティックス（prebiotics）、好ましくは蛋白質加水分解物類、ヌクレオチド類、ガラクトーオリゴサッカリド類、フルクトーオリゴサッカリド類、枝分かれしたオリゴサッカリド類およびシアリルオリゴサッカリド類（sialyloligosaccharides）またはその等価物からなる群より選択されるプレバイオティックスを含む使用。

【請求項13】 請求項1から12の何れか1項に記載の使用であつて、前記栄養学的調製物が、凍結乾燥されたプロバイオティックス（probiotics）、好ましくは凍結乾燥された *Lactobacillus Reuteri* をグルタメートの供給源として含む使用。

【請求項14】 請求項1から13の何れか1項に記載の使用であつて、粘膜バリアの変質、腸機能障害または損傷、新生児の最適以下の腸壁成熟、栄養不足、最適以下の腸血流、アレルギー、敗血症、腸壁を介しての病原性細菌の転移、内毒素血症、ウイルス性の下痢、繰り返して泣く小児、運動過剰の小児、IC患者、手術後の患者または重度の熱傷の症例における使用。

【請求項15】 遊離グルタメートおよび／またはグルタメート前駆体、およびポリアミン類、好ましくはスベルミン、スベルミジンまたはブトレシン、および／または1以上のポリアミン前駆体類、好ましくはオルニチンおよびアルギニンを含む調製物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In: alone Application No
PCT/NL 01/00104A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A23L1/305 AGIK31/195

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS OF SEARCH

Machines or documents searched: classification system followed by classification symbols

IPC 7 A23L AGIK

Documents searched other than national documents: to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases searched during the international search (name of data base used where practical, search limits used)

EPD-Internal, BIOSIS, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category: 1. Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages

Relevant to claim No.

X RAUL FRANCIS ET AL: "Functional and metabolic changes in intestinal mucosa of rats after enteral administration of ornithine alpha-ketoglutarate salt." JOURNAL OF PARENTERAL AND ENTERAL NUTRITION, vol. 19, no. 2, 1995, pages 145-150, XP001001310, ISSN: 0148-6071, page 145; table 1, page 146

1, 3, 7, 8,
10, 12,
14, 15

☒ Further documents are listed in the compilation of Doc O.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "1" document defining the general state of the art which is not pertinent to use of particular reference
- "2" prior document not pertinent to or after the international filing date
- "3" document which may have priority claims or which is cited to establish the publication date of another document or other special reason (as specified)
- "4" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "5" document published prior to the international filing date but after the priority date claimed

"6" later document published after the international filing date or priority date and not in accord with the Applicant's best effort to understand the principle or theory underlying the invention

"7" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to include an inventive step unless the document is taken into account

"8" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to include an inventive step unless the document is compared with one or more other such documents, each contribution being pertinent to a patent claimed in the art.

"9" document, member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 May 2001

Date of mailing of the international search report

23/05/2001

Address and mailing address of the ISA:
European Patent Office (EPO), 3516 Patentweg 2
NL - 2010 PH The Hague
Tel: (+31-70) 340-0540, Tx: 33 05-1 Nat Int.
Fax: (+31-70) 340-0018

Authorized officer

Heezius, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) July 1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor: International Application No.
PCT/NL 01/00104

C (Concise) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim 13:
X	<p>EWJUSHIK A L ET AL: "Performance and intestinal development of piglets receiving diets supplemented with selected amino acids or polyamines." CANADIAN JOURNAL OF ANIMAL SCIENCE, vol. 77, no. 4, December 1997 (1997-12), pages 781-782, XP00101415 1997 Annual Meeting of the Canadian Society of Animal Science ISSN: 0008-3984 the whole document</p>	1,3,5,11,12,14,15
X	<p>DATABASE NFI Section Ch. Week 199342 Dorwent Publications Ltd., London, GB; Class B34, AN 1993-330544 XP002148350 & JP 05 236909 A (SNOW BRAND MILK PROD CO) cited in the application abstract</p>	1,3,5-8,12,14,15
X	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1996, no. 10 & JP 08 157385 A (KIRIN BREWERY) cited in the application abstract</p>	1,3,5-8,12,14,15
X	<p>US 5 366 723 A (TULOK ISTVAN) 22 November 1994 (1994-11-22) claims 7,10</p>	1,3
A	<p>US 5 981 590 A (GEWOLB IRA H ET AL) 9 November 1999 (1999-11-09) column 3, line 21 - line 29 claims 1,3,5,14</p>	1-15

Form PCT/IS96(2) Contribution of relevant information (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In: Serial Application No

PCT/NL 01/00104

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 05236909 A	17-09-1993	JP 2524551 B	14-03-1996
JP 08:57385 A	18-06-1996	NONE	
US 5366723 A	22-11-1994	NONE	
US 5981590 A	09-11-1999	NONE	

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	4-コード (参考)
A 6 1 K	35/29	A 6 1 K	35/29
	35/74		35/74
	35/78		35/78
	38/00		
	38/17		
A 6 1 P	1/04	A 6 1 P	1/04
	3/02		3/02
	9/00		9/00
	9/10		9/10
	17/02		17/02
	31/04		31/04
	31/12		31/12
	37/08	A 6 1 K	37/08
			37/18
(81) 指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, G M, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, E Z, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, J P, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, R O, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW		
(72) 発明者	ホウダイーク、アレクサンデル・ベトルー ス・ヨハネス オランダ国、エヌエルー1181 アールエ ス・アムステルダム、パン・デル・ギー センストラート 25		
(72) 発明者	グラス、コルネリス オランダ国、エヌエルー9255 ケーイー・ ティエディーク、ウオエルウィーク 3		

Ｆターム(参考) 4B018 4B018 4B019 4B022

4C084 AA02 AA03 BA43 CA04 CA14
CA38 MA23 MA43 MA52 NA02
NA03 NA05 ZA362 ZA682
ZA682 ZA732 ZA892 ZB132
ZB332 ZB352 ZC212 ZC412

4C086 EA01 EA16 MA01 MA02 MA03
MA05 MA09 MA23 MA43 MA52
NA02 NA03 NA05 ZA36 ZA66
ZA68 ZA73 ZA89 ZB13 ZB33
ZB35 ZC21 ZC41

4C087 AA01 AA02 BB39 CC56 CA07
CA10 CA16 MA23 MA43 MA52
NA02 NA03 NA05 ZA36 ZA66
ZA68 ZA73 ZA89 ZB13 ZB33
ZB35 ZC21 ZC41

4C088 AB73 AC04 BA16 MA02 MA04
MA23 MA43 MA52 NA02 NA03
NA05 ZA36 ZA66 ZA68 ZA73
ZA89 ZB13 ZB33 ZB35 ZC21
ZC41

4C206 AA01 AA02 FA01 FA53 MA01
MA02 MA03 MA04 MA28 MA43
MA63 MA72 NA02 NA03 NA05
ZA36 ZA66 ZA68 ZA73 ZA89
ZB13 ZB33 ZB35 ZC21 ZC41